

University of Groningen

Autoregulation of lactose transport and metabolism in *Streptococcus thermophilus*

Gunnewijk, Maria Gerarda Wilhelmina

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2000

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Gunnewijk, M. G. W. (2000). *Autoregulation of lactose transport and metabolism in Streptococcus thermophilus*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



Nederlandse Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft feitelijk hoe de bacterie, genaamd *Streptococcus thermophilus*, suiker eet, en hoe zijn eetgedrag is afgestemd op zijn hongergevoel en de keuze en hoeveelheid van de aanwezige suikers. *S. thermophilus* is een bacteriesoort die behoort tot de groep van melkzuurbacteriën. Deze groep bacteriën is industrieel van belang, omdat ze gebruikt wordt voor de bereiding van zuivelproducten, zoals kaas en yoghurt. Het mengsel van melkzuurbacteriën dat aan een substraat wordt toegevoegd, de startercultuur, bepaalt in belangrijke mate de uiteindelijke smaak, geur en textuur van het eindproduct. Daarnaast dragen de meeste melkzuurbacteriën bij aan de verzuring van het product, doordat ze in staat zijn de melksuiker, lactose, om te zetten in melkzuur. Deze verlaging van de zuurgraad verhindert de groei van ongewenste bacteriën en draagt daarmee bij aan een betere conservering van het zuivelproduct. Voor deze bacteriën is de suiker lactose tevens van levensbelang om te kunnen groeien in melk, aangezien het de belangrijkste energie- en koolstofbron is.

Lactose Opname en Omzetting

Alvorens lactose kan worden omgezet in energie en andere nuttige verbindingen moet de suiker eerst worden opgenomen in de bacteriecel. Dit houdt in dat lactose een barrière moet passeren, de huid van de cel het zogeheten cytoplasmatisch membraan, om in de cel te komen. Deze doorgang wordt geboden door vele transporteiwitten, die zijn gelegen in het cytoplasmatisch membraan en in feite fungeren als poort of deur. Lactose wordt specifiek opgenomen door het transporteiwit LacS, waarvan de werking vergeleken kan worden met die van een draaideur. Lactose wordt namelijk naar binnen getransporteerd doordat een tweede molecuul een nog grotere drang heeft om via hetzelfde LacS eiwit naar binnen of naar buiten te gaan. Een dergelijk tweede molecuul kan galactose zijn, dat een afvalproduct van lactose is, en dat *S. thermophilus* het liefst zo snel mogelijk naar buiten transporteert. Het resultaat is een zogeheten lactose/galactose uitwisselingstransport (Fig. 1). Het tweede molecuul kan ook een proton zijn. Dit is een positief geladen deeltje dat in grote hoeveelheden door *S. thermophilus* wordt uitgescheiden. Omdat deze protonenuitscheiding een concentratie- en ladingsverschil creëert over het cytoplasmatisch membraan, ontstaat er een drang voor deze protonen om weer naar binnen te gaan. Deze protonendrijvende kracht kan door LacS worden gebruikt om lactose naar binnen te transporteren. Dit transportmechanisme resulteert in een lactose/proton symport (Fig. 1), dat echter langzamer is dan het lactose/galactose uitwisselings-transport. Hoewel LacS beide lactose transportmechanismen gebruikt om lactose te transporteren wordt het snelle lactose/galactose uitwisselingstransport mechanisme gebruikt tijdens de groei van *S. thermophilus* op lactose.

Eenmaal opgenomen in de cel wordt lactose omgezet (gemetaboliseerd) in allerlei nuttige verbindingen. Dit kunnen a) energierijke verbindingen zijn zoals ATP, b) verbindingen die de bouwstenen zijn voor andere koolstofbevattende verbindingen of c) verbindingen die de regulatoren zijn voor andere processen in de bacteriecel. Deze suikeromzetting (metabolisme) gebeurt in de zogenaamde glycolyse, die in feite bestaat uit een verzameling van vele biochemische omzettingen. De glycolyse resulteert in het geval van *S. thermophilus* hoofdzakelijk in de vorming van energie en melkzuur (lactaat).

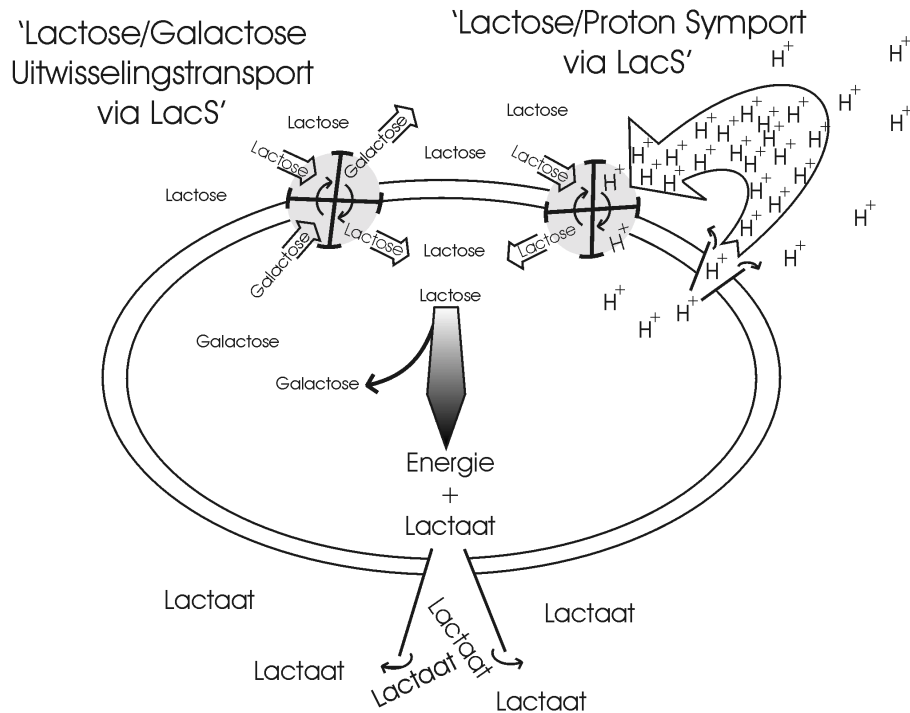


Fig. 1: Karikatuur van de twee transport mechanismen van het lactose transporteiwit LacS. LacS is weergegeven als een draaideur in het cytoplasmatisch membraan van de cel. Het lactose/proton symport (rechts) wordt gedreven door de instroom van protonen (H^+). Het lactose/galactose uitwisselingstransport (links) wordt gedreven door de instroom van lactose en uitstroom van galactose. Galactose is een afvalproduct van de lactoseomzetting in energie en lactaat. De transporteiwitten die de export van de protonen en het lactaat realiseren zijn weergegeven als deur in het cytoplasmatisch membraan.

Regulatie van Suiker Opname en Omzetting

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift heeft als vraagstelling: hoe reguleert *S. thermophilus* zijn lactose opname en omzetting? In het algemeen blijkt dat bacteriën zich steeds aanpassen aan de situatie om zo efficiënt mogelijk energie te winnen en zo weinig mogelijk energie te verliezen. Zo hebben bacteriën die groeien in een omgeving waar meerdere suikers aanwezig zijn, een voorkeur voor suikers die snel worden opgenomen en worden omgezet in energie. De bacteriecel past zich aan door de processen betrokken bij de opname en omzetting van bijvoorbeeld glucose te activeren terwijl tegelijkertijd de metabole processen van de andere suikers worden geremd. Tevens is uit onderzoek gebleken dat de bacteriecel de snelheid van suikeropname aanpast aan de hoeveelheid suiker, die aanwezig is buiten de cel en aan de snelheid van suikeromzetting (glycolyse), dus aan de reeds aanwezige hoeveelheid energie in de cel.

Voor een goede aanpassing aan elke verandering heeft de bacteriecel een regulatiesysteem nodig, dat a) de situatie zowel buiten als binnen de cel goed waarneemt b) weet hoe te reageren op een verandering en c) vervolgens de juiste processen in de cel activeert of remt. De cel heeft dus in feite een regulatiesysteem nodig dat functioneert zoals het zenuwstelsel in het menselijk lichaam. Onderzoek heeft aangetoond dat bacteriën een dergelijk zenuwstelsel hebben voor de regulatie van suikeropname en -omzetting, het zogeheten fosfoenolpyruvaat: suiker fosfotransferase systeem (PTS systeem). Uit de resultaten van het onderzoek beschreven in dit proefschrift blijkt dat het PTS systeem ook een belangrijke rol speelt in de regulatie van de lactose opname in *S. thermophilus*, maar dat deze regulatie anders verloopt dan werd gedacht. De volgende paragrafen geven een korte inleiding op het PTS systeem en een samenvatting van het onderzoek.

Het PTS Systeem

Hoe kan het PTS systeem de aanwezigheid van suikers buiten de cel en de energie toestand binnen de cel waarnemen? En hoe reageert het PTS systeem op de waargenomen veranderingen? De aanwezigheid van suikers kan gemeten worden door het PTS systeem aangezien het zelf suikers transporteert, dit zijn de zogeheten PTS suikers. Een groep van meerdere eiwitten is verantwoordelijk voor de opname van een PTS suiker, dit zijn de eiwitten: Enzyme I, HPr, IIA, IIB en IIC, die tezamen het PTS systeem vormen (Fig. 2). Het IIC eiwit, dat is gelegen in het cytoplasmatisch membraan, transporteert de suiker naar binnen. Dit transport wordt gedreven door de verbinding fosfoenolpyruvaat (PEP), dat gevormd wordt tijdens de glycolyse, en uiteindelijk de PTS suiker fosforyleert. Fosforylering is de koppeling van een fosfaatgroep, een negatiefgeladen deeltje afkomstig van PEP, aan de PTS suiker. De fosfaatgroep wordt via de eiwitten Enzyme I, HPr en IIA doorgegeven aan het eiwit IIB, dat uiteindelijk de opgenomen suiker fosforyleert. Als er geen PTS suiker aanwezig is buiten de cel en geen suiker wordt omgezet in de cel blijkt de interne PEP concentratie voldoende hoog te zijn om alle PTS eiwitten te fosforyleren. Dit in tegenstelling tot de situatie waarin een PTS suiker wordt opgenomen. Het evenwicht verschuift dan naar de fosforylering van de suiker waardoor de PTS eiwitten gedefosforyleerd worden. Tevens zal de concentratie van PEP afnemen als de suiker omgezet wordt in energie, waardoor het vermogen van de cel om de PTS eiwitten te fosforyleren eveneens afneemt. Dus de fosforyleringstoestand van de PTS eiwitten is een indicator voor de aanwezigheid van PTS suikers buiten de cel en de aanwezigheid van energie in de cel.

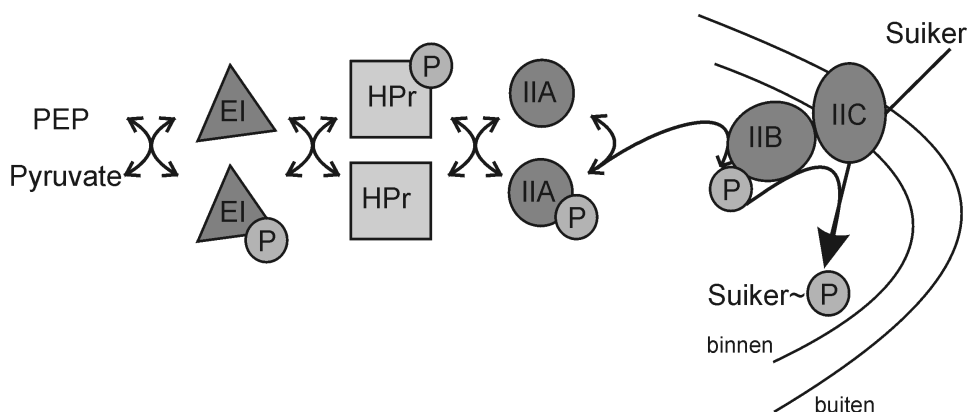


Fig. 2: Schematische weergave van het PTS systeem. Enzyme I (EI) wordt gefosforyleerd door PEP. Het gefosforyleerde Enzyme I geeft de fosforylgroep (P) door aan HPr, dat vervolgens het eiwit IIA fosforyleert. Wanneer het IIB eiwit gefosforyleerd is door IIA~P wordt het suiker naar binnen getransporteerd via het IIC eiwit en IIB fosforyleert uiteindelijk de opgenomen suiker. De reversibele fosforyleringsreacties zijn weergegeven als open pijlen en de suikeropname is weergegeven met een gesloten pijl.

De verandering van de PTS eiwitten in gefosforyleerde of ongefosforyleerde vorm fungeert vervolgens als schakelaar tussen de verschillende cellulaire processen, aangezien de verschillende vormen van de PTS eiwitten de activiteit en productie reguleren van vele transporteiwitten en de eiwitten betrokken bij de eerste stappen in de suikeromzetting. De activiteit van een specifiek eiwit kan gestimuleerd of geremd worden door fosforylering of defosforylering door een PTS eiwit of door binding aan een PTS eiwit. Tevens blijkt dat de verschillende vormen van de PTS eiwitten betrokken zijn bij de stimulatie of remming van vele gentranscripties. Gentranscriptie is de eerste stap in de eiwitproductie en is het proces waarin het gen, dat codeert voor een specifiek eiwit, wordt afgelezen. De mechanismen om de activiteit en productie te reguleren van suikertransporteiwitten, en de eiwitten betrokken bij de eerste stappen in de suikeromzetting, zijn divers. De

mechanismen verlopen via verschillende PTS eiwitten, die verschillen per bacteriegroep. In Gram-negatieve bacteriën, dit is een groep bacteriën waar o.a. *Escherichia coli* en *Salmonella typhimurium* toebehoren, wordt de suikerconsumptie voornamelijk gereguleerd via het IIA^{Glc} eiwit. Dit is het IIA eiwit, dat nodig is voor de opname van glucose. In de Gram-positieve bacteriën, waar o.a. *Bacillus subtilis* en de streptococci toebehoren, vervult het eiwit HPr deze functie. In de twee volgende alinea's zullen enkele voorbeelden worden gegeven van regulatie van suikerconsumptie door het IIA^{Glc} en HPr eiwit.

Wanneer Gram-negatieve bacteriën glucose opnemen, wordt IIA^{Glc} gedefosforyleerd en deze vorm van het eiwit remt de opname van andere suikers zoals lactose, maltose, melibiose en raffinose (Fig. 1 in Hoofdstuk 5). Deze remming is het resultaat van de binding van ongefosforyleerd IIA^{Glc} aan de desbetreffende transporteiwitten. De opname van glycerol wordt geremd doordat ongefosforyleerd IIA^{Glc} bindt aan het eiwit Glycerol Kinase. Dit is het eiwit betrokken bij de eerste stap van de glycerolomzetting. Indien glucose niet aanwezig is, wordt IIA^{Glc} gefosforyleerd en wordt vervolgens de opname en omzetting van andere aanwezige suikers gestimuleerd. Dit omdat gefosforyleerd IIA^{Glc} de activiteiten van boven genoemde eiwitten niet remt. Tevens stimuleert gefosforyleerd IIA^{Glc} de productie van de betrokken transporteiwitten en/of metabole eiwitten.

In Gram-positieve bacteriën speelt het HPr eiwit een sleutelrol in de regulatie van suikertransport en suikeromzetting. HPr(His~P), dat door Enzyme I op een histidine residu gefosforyleerd wordt, is in staat om in Gram-positieve bacteriën Glycerol Kinase te activeren door fosforylering (Fig. 2 in Hoofdstuk 5). In Gram-positieve bacteriën kan HPr ook op een serine residu gefosforyleerd worden (Fig. 3). De serine fosforylering treedt enkel op wanneer de suiker snel wordt omgezet in energie. Bij een snelle glycolyse worden metabolieten als ATP en fructose-1,6,bisfosfaat (FBP) namelijk opgehoopt en deze stimuleren het eiwit HPr(Ser)kinase, dat HPr fosforyleert op de serine residu. De serine gefosforyleerde vorm van HPr, HPr(Ser-P) geheten, wordt wederom gedefosforyleerd door het eiwit HPr(Ser-P)phosphatase, als de glycolysesnelheid wordt verlaagd. De aanwezigheid van HPr(Ser-P) in de cel is dus een indicator voor de energietoestand in de cel.

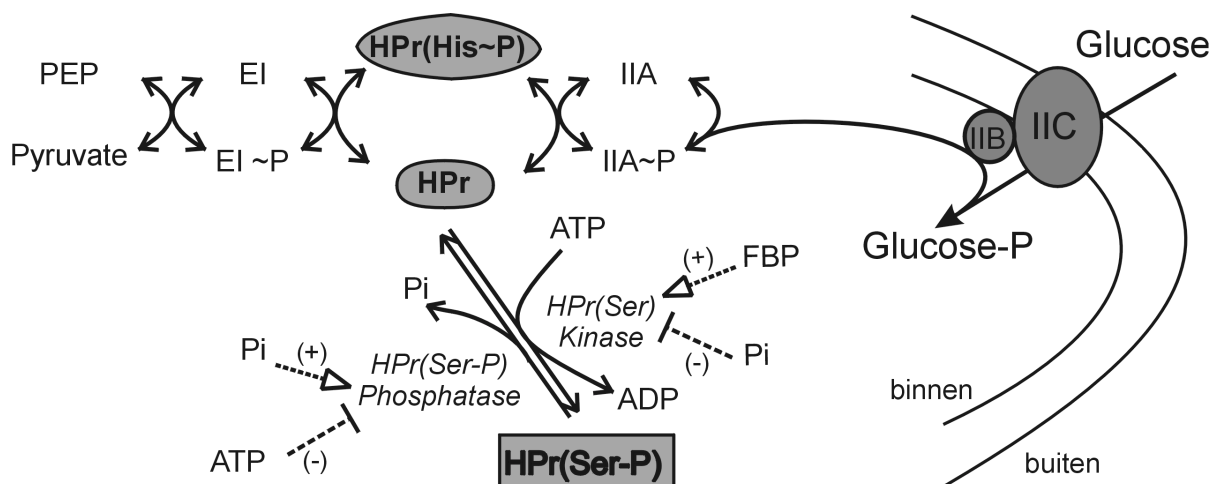


Fig. 3: Het ontstaan van de verschillende HPr vormen in Gram-positieve bacteriën. HPr(His~P) wordt gevormd door fosforylering via Enzyme I of IIA. HPr kan tevens gefosforyleerd worden door de ATP-afhankelijke HPr(Ser)kinase. HPr(Ser-P) kan wederom gedefosforyleerd worden door het eiwit HPr(Ser-P)phosphatase. De weergegeven symbolen zijn hetzelfde als beschreven in de legenda van figuur 2. De onderbroken pijlen geven de stimulatie (+) of remming (-) weer van de eiwitactiviteiten door de metabolieten ATP, FBP of Pi.

In Gram-positieve bacteriën wordt de suikerconsumptie voor een groot deel gereguleerd door HPr(Ser-P). Wanneer de bacterie groeit op een mengsel van meerdere suikers, zal de voorkeur

uitgaan naar die suiker dat het snelst wordt opgenomen en omgezet, b.v. glucose. In deze situatie zal HPr(Ser-P) worden gevormd en remt deze de transcriptie van de genen, die coderen voor de eiwitten betrokken bij het transport en omzetting van de andere suikers (Fig. 4). In dit regulatiemechanisme vormt HPr(Ser-P) een complex met de algemene transcriptie factor, CcpA. Het complex bindt aan een specifieke DNA-bindingsplaats in het promotergebied van het doelgen (de *cre*-site) en remt daardoor de transcriptie. Tevens kan HPr(Ser-P) de activiteit remmen van de aanwezige transporteiwitten, die gebruikt worden voor de opname van de andere suikers.

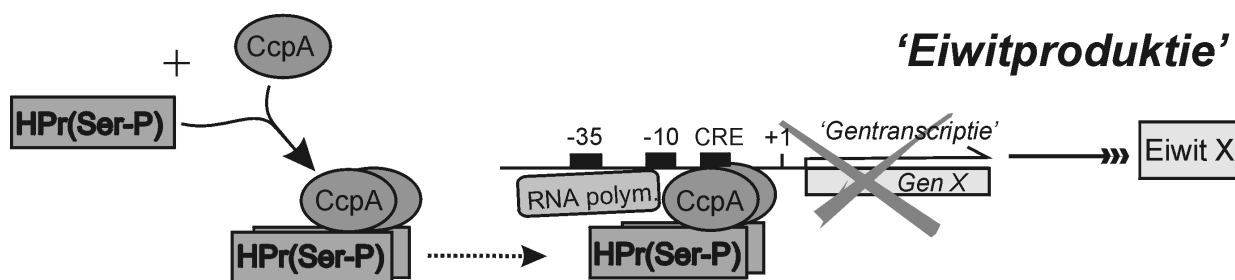


Fig. 4: Schematische weergave van de remming van de eiwitproductie door het HPr(Ser-P)/CcpA eiwitcomplex. Het eiwitcomplex HPr(Ser-P)/CcpA bindt aan de *cre*-bindingsplaats in het promotergebied van een specifiek gen. Dit resulteert in een remming van de transcriptie, doordat het RNA-polymerase het gen niet kan aflezen.

Kortom de bacteriecel heeft verschillende mechanismen om de toestand buiten en binnen de cel waar te nemen en op de veranderingen adequaat te reageren. In deze mechanismen spelen de eiwitten van het PTS systeem een belangrijke rol.

Het IIA domein van het Lactose Transport Eiwit, LacS

Om de vraag te beantwoorden hoe *S. thermophilus* de lactose opname reguleert, is het lactose transporteiwit, LacS, nader onderzocht. LacS is een bijzonder transporteiwit omdat het bestaat uit twee domeinen. Het ene domein zit in het cytoplasmatisch membraan en is verantwoordelijk voor de opname van lactose, terwijl het andere domein gelokaliseerd is aan de binnenkant van de cel. Hoewel het LacS eiwit niet een PTS systeem is, heeft het tweede domein wel veel overeenkomsten met verschillende IIA eiwitten van het PTS. Tevens is het opmerkelijk dat de structuur van het membraan domein overeenkomsten vertoont met andere transporteiwitten die gereguleerd worden door het IIA^{Glc} eiwit. Op basis van deze overeenkomsten werd gedacht dat het IIA domein van LacS, ook wel IIA^{LacS} genoemd, een rol speelt in de regulatie van de transportactiviteit van LacS.

In Hoofdstuk 2 wordt beschreven of de eigenschappen die specifiek zijn voor IIA^{Glc} ook toegeschreven kunnen worden aan IIA^{LacS} . Met recombinant DNA technieken was het mogelijk om IIA^{LacS} afzonderlijk van het membraan domein te produceren. Na isolatie van IIA^{LacS} uit de bacteriecel, is het eiwit gescheiden van alle andere bacteriële eiwitten. Het gezuiverde IIA^{LacS} blijkt gefosforyleerd te kunnen worden door HPr(His~P). De fosforylering van IIA^{LacS} is echter 10.000 maal langzamer dan die van IIA^{Glc} in *E. coli*. Tevens blijkt dat IIA^{LacS} niet het vermogen heeft om IIA^{Glc} te vervangen in de functie om glucose via het PTS systeem op te nemen. Dit suggereert dat IIA^{LacS} , in tegenstelling tot IIA^{Glc} , een eiwit(domein) is dat niet als doel heeft fosfaatgroepen snel uit te wisselen tussen verschillende eiwitten. Daarentegen heeft ongefosforyleerd IIA^{LacS} het vermogen om de activiteit van Glycerol Kinase te remmen. De mate van remming is afhankelijk van de snelheid van glycerolopname, of wel van de concentratie van Glycerol Kinase

in de cel. Dit suggereert dat Glycerol Kinase geremd wordt door de binding van IIA^{LacS} aan het eiwit.

Regulatie van Lactose Opname in *S. thermophilus*

Naast HPr(His~P), komt ook de gefosforyleerde vorm HPr(Ser-P) voor in *S. thermophilus* cellen. De ontdekking van een *cre*-site in het promotergebied van het *lacSZ* operon suggereert dat de transcriptie van de *lacS* en *lacZ* genen, die coderen voor LacS en het eiwit β -galactosidase (LacZ), gereguleerd wordt door het HPr(Ser-P)/CcpA complex. Om de rol van zowel HPr(His~P) en HPr(Ser-P) in de regulatie van lactose opname in *S. thermophilus* nader te onderzoeken, zijn de ratio's van de diverse HPr vormen bepaald tijdens de verschillende groeistadia van *S. thermophilus* cellen (Hoofdstuk 3). De ratio's van de verschillende HPr vormen zijn gecorreleerd aan de productie, activiteit en mate van fosforylering van het lactose transporteiwit LacS. Het blijkt dat HPr(Ser-P) voornamelijk aanwezig is in snel groeiende cellen (exponentiële groeifase), terwijl HPr(His~P) domineert tijdens de langzame groei (stationaire groeifase). De omzetting van HPr(Ser-P) naar HPr(His~P) verloopt parallel met een toename in de productie en fosforylering van het LacS eiwit. Dit veronderstelt dat de transcriptie van het *lacS* gen geremd wordt door een HPr(Ser-P)/CcpA regulatiemechanisme. Directe bewijzen hiervoor zijn geleverd door experimenten met een *ccpA* mutant van *S. thermophilus* (Hoofdstuk 5).

Het effect van IIA^{LacS} fosforylering door HPr(His~P) op de activiteit van lactose transport is bestudeerd in proteoliposomen (Hoofdstuk 4). Proteoliposomen zijn kunstmatige membraanblaasjes, bestaande uit een lipide-bilaag waarin gezuiverde membraaneiwhitten functioneel zijn ingebouwd. Dit gedefinieerde modelsysteem is zeer geschikt om membraaneiwhitten, zoals transporteiwhitten, te bestuderen. Met een unieke procedure kan LacS unie-directioneel worden ingebouwd in de kunstmatige membraanblaasjes met het IIA^{LacS} domein naar buiten gericht. Door de toevoeging van PEP en de gezuiverde eiwhitten Enzyme I en HPr aan het medium van de proteoliposomen, kan het LacS eiwit gefosforyleerd worden. Onderzoek naar de transportsnelheden van de verschillende lactose transport reacties van LacS, onder gefosforyleerde en ongefosforyleerde condities, toont aan dat fosforylering van het LacS eiwit de uitwisselingstransport reactie stimuleert.

Tevens blijkt dat de omzetting van HPr(Ser-P) naar HPr(His~P) gedurende de late exponentiële groeifase gepaard gaat met een daling in de lactose concentratie en een stijging in de galactose concentratie in het groeimedium van *S. thermophilus* (Hoofdstuk 3). Aangezien LacS een hogere affiniteit heeft voor galactose dan voor lactose, is de snelheid van lactose transport via LacS erg gevoelig voor de lactose/galactose verhouding in het groeimedium. De lactose transportcapaciteit zal dalen als gevolg van de galactose ophoping in het groeimedium. Op een zeker moment tijdens de groei heeft dit tot gevolg dat de glycolysesnelheid wordt verlaagd. Tijdens de late exponentiële groeifase blijft *S. thermophilus* echter met een constante snelheid doorgroeien. Dit toont aan dat *S. thermophilus* zich aanpast aan de veranderingen. De in dit proefschrift beschreven onderzoeksresultaten laten zien dat *S. thermophilus* de daling in de lactose transportcapaciteit compenseert met een verhoging van de concentratie en de transportactiviteit van het LacS eiwit.

Model voor de Regulatie van Lactose Opname en Omzetting

Op grond van de onderzoeksresultaten beschreven in dit proefschrift en in de literatuur is er een model opgesteld voor de regulatie van lactose opname en omzetting in *S. thermophilus* (Fig. 6 in Hoofdstuk 3). Als gevolg van de daling van de lactose concentratie en de galactose ophoping in het groeimedium tijdens de groei op lactose, zal de lactose transportcapaciteit en uiteindelijk de glyco-

lysesnelheid dalen. De verlaging van de glycolysesnelheid heeft tot gevolg dat de glycolytische metabolieten, zoals ATP, FBP, PEP en vrij fosfaat (Pi) veranderen. De HPr(Ser-P)/HPr(His~P) ratio is erg gevoelig voor de veranderingen in de concentraties van deze metabolieten. ATP en FBP activeren namelijk de HPr(Ser)kinase en Pi remt de activiteit van het eiwit. Tevens wordt het eiwit dat HPr(Ser-P) defosforyleert, HPr(Ser-P)fosfatase, gestimuleerd door Pi en geremd door ATP. De concentraties van deze glycolytische metabolieten veranderen zodanig dat de concentraties van FBP en ATP hoog zijn in snelgroeïende cellen, terwijl die van Pi en PEP laag zijn onder deze condities. De concentraties van Pi en PEP worden verhoogd tijdens het einde van de exponentiële groeifase en deze blijven hoog tijdens de stationaire groeifase, in tegenstelling tot de concentraties van FBP en ATP die onder deze condities dalen. Dus wanneer de glycolysesnelheid daalt, stijgt de HPr(His~P) concentratie, door de toegenomen PEP-afhankelijke Enzyme I fosforylering van HPr. Vervolgens wordt LacS gefosforyleerd, wat resulteert in een verhoging van de lactose transport-activiteit. Tegelijkertijd beïnvloeden de concentratieveranderingen van ATP, FBP en Pi de (de)fosforyleringsactiviteiten van HPr(Ser)kinase en HPr(Ser-P)fosfatase, wat resulteert in een verlaging van de HPr(Ser-P) concentratie. Dit beëindigt de HPr(Ser-P)/CcpA veroorzaakte remming van de *lacSZ* transcriptie, wat direct resulteert in de productie van meer LacS en β -galactosidase, zodat uiteindelijk lactose sneller wordt opgenomen. Dit regulatiemechanisme in *S. thermophilus*, waarin de gefosforyleerde vormen van HPr een belangrijke rol spelen, zorgt voor een optimale afstemming van de lactosetransportsnelheid op de lactose beschikbaarheid in het groeimedium en de glycolytische capaciteit van de cel.

Conclusie

S. thermophilus heeft geleerd efficiënt te eten. Bij een overvloed aan lactose heeft hij geleerd niet alles naar binnen te schrokken, maar juist te matigen. Maar zodra hij honger krijgt worden alle remmen los gegooit en stilt hij zijn honger door zo snel mogelijk voldoende lactose te eten. Het eetgedrag van *S. thermophilus* staat echter onder strikte controle van het PTS systeem, dat de situatie binnen en buiten de cel goed waarneemt en er voor zorgt dat de cel zich goed aanpast aan een verandering. Belangrijke eiwitten in dit regulatiesysteem zijn HPr(Ser-P) en HPr(His~P), die er voor zorgen dat de lactose transportcapaciteit is aangepast aan een optimale omzetting van lactose in energie. De lactose transportcapaciteit wordt aangepast door de lactose transportactiviteit van LacS te reguleren via fosforylering van het IIA domein als wel de productie van het LacS eiwit.

